



(51) 国際特許分類6

C07D 413/06, 413/14, 417/06, 417/14,  
A61K 31/42, 31/425, 31/44

A1

(11) 国際公開番号

WO00/23442

(43) 国際公開日

2000年4月27日(27.04.00)

(21) 国際出願番号

PCT/JP99/04868

(22) 国際出願日

1999年9月8日(08.09.99)

(30) 優先権データ

特願平10/294353

1998年10月16日(16.10.98)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

小野薬品工業株式会社

(ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]

〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

Osaka, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

田嶋久男(TAJIMA, Hisao)[JP/JP]

中山孝介(NAKAYAMA, Yoshisuke)[JP/JP]

福島大吉(FUKUSHIMA, Daikichi)[JP/JP]

〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号

小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)

(74) 代理人

弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihi et al.)

〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号

堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)

(81) 指定国

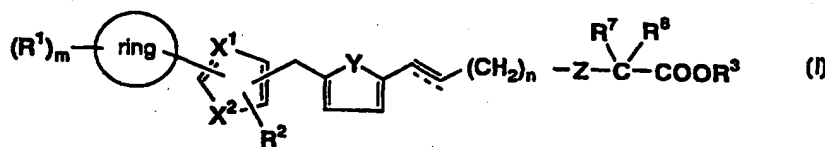
AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,  
CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US,  
UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,  
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO  
特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア  
特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 カルボン酸誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤

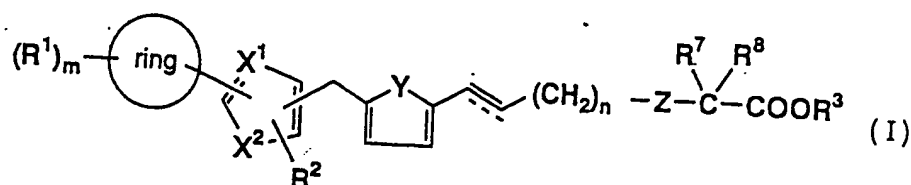


## (57) Abstract

Compounds represented by general formula (I), salts thereof and peroxisome-proliferating drug activation receptor regulating agents containing the same as the active ingredient. In said formula each symbol is as defined in the specification. Because of having an activity of regulating peroxisome proliferating drug activation receptor, the compounds of general formula (I) are useful as hypoglycemic agents, lipid-lowering agents, preventives and/or remedies for diseases in association with metabolic error (diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia, etc.), hyperlipemia, arteriosclerosis, hypertension, circulatory diseases, overeating, ischemic heart diseases, etc., HDL-cholesterol-elevating agents, LDL cholesterol- and/or VLDL cholesterol-lowering agents, and risk factor relieving agents for diabetes and syndrome X.

(57)要約

一般式 (I)



(式中の記号は明細書に記載の通り。)で示される化合物、またはそれらの塩、およびそれらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

一般式 (I) の化合物は、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体を制御する活性を有しており、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および/または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび/またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドローム X のリスクファクター軽減剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	DE	ドイツ	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GD	グレナダ	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GE	グルジア	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GU	グアム	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	HM	ハンガリー	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	IN	インド	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	IS	アイスランド	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	IT	イタリア	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	JP	日本	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	KE	ケニア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KG	キルギスタン	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	KR	韓国	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール			MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン			NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国			NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ			NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CL	チリ			NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス			PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ			PT	ポルトガル		
DE	ドイツ			RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

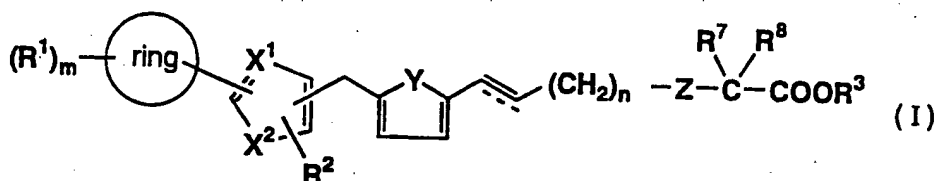
## 明細書

カルボン酸誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤

5

## 技術分野

本発明は、カルボン酸誘導体、それらの製造方法、およびその化合物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。  
さらに詳しくは一般式 (I)



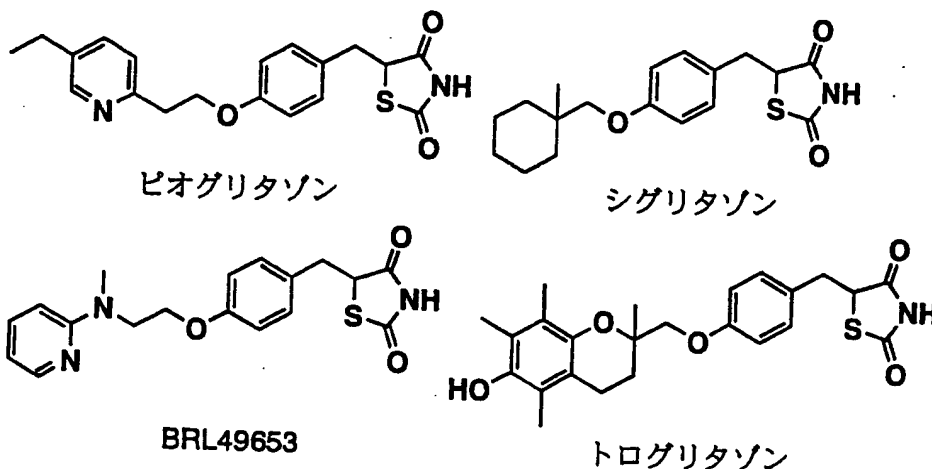
- 10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

## 背景技術

- 15 最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor; 以下、PPAR受容体と略記する。) が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種から cDNA がクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類  
20 では  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$  の 3 種類が知られている (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Gene Expression., 4, 281 (1995); Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996); Mol. Endocrinology., 6, 1634 (1992) 参照)。さらに、 $\gamma$  型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で発現し、 $\alpha$  型は主に脂肪組織、

肝臓、網膜で発現し、 $\delta$ 型は組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology., 137, 354 (1996) 参照)。

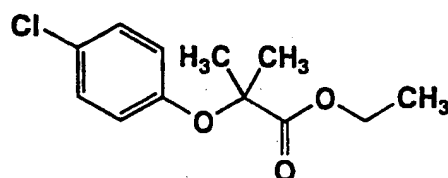
ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。



また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つが PPAR  $\gamma$  受容体であり、PPAR  $\gamma$  の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology., 137, 4189 (1996); Cell., 83, 803 (1995); Cell., 83, 813 (1995); J. Biol. Chem., 270, 12953 (1995) 参照)。従って、PPAR  $\gamma$  の転写活性を増大させる PPAR  $\gamma$  活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、PPAR  $\gamma$  アゴニストは PPAR  $\gamma$  蛋白自身の発現を亢進することが知られている (Genes & Development., 10, 974 (1996)) ことから、PPAR  $\gamma$  を活性化するのみならず PPAR  $\gamma$  蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

核内受容体 PPAR  $\gamma$  は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272,

- 5637 (1997) および Cell., 83, 803 (1995)参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet., 349, 952 (1997)参照)。従って、PPAR $\gamma$ 活性を抑制する拮抗剤(アンタゴニスト)やPPAR $\gamma$ 蛋白自身の発現を減少できる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、Science., 274, 2100 (1996)には、PPAR $\gamma$ をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことからPPAR $\gamma$ 蛋白には結合しないものの、その活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。
- 10 これらのことからPPAR $\gamma$ 受容体の活性化剤(アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できるPPAR $\gamma$ 蛋白発現制御剤は血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。
- 15 一方、PPAR $\gamma$ 受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白自身の発現を抑制できるPPAR $\gamma$ 蛋白発現制御剤は、血糖降下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。
- 20 また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、



クロフィブレート

フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つがPPAR $\alpha$ 受容体であることも判明している (Nature., 347, 645 (1990); J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Biochemistry., 32, 5598 (1993)参照)。これらのことから、フィブレート系化合物が活性化しうるPPAR $\alpha$ 受容体の制御剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

これ以外にも、最近、WO 97 36579号明細書にPPAR $\alpha$ が抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid Res., 39, 17 (1998)にはPPAR $\alpha$ 受容体の活性化によって高密度リポ蛋白 (HDL) コレステロール上昇作用、そして、低密度リポ蛋白 (LDL) コレステロールや超低密度リポ蛋白 (VLDL) コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes., 46, 348 (1997)にはフィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。従ってPPAR $\alpha$ 受容体を活性化するアゴニストやPPAR $\alpha$ 蛋白自身の発現を亢進するPPAR $\alpha$ 制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用であるばかりでなく、HDLコレステロール上昇作用、LDLコレステロールおよび/またはVLDLコレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、高血圧の改善、シンドロームXのリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有望であると考えられる。

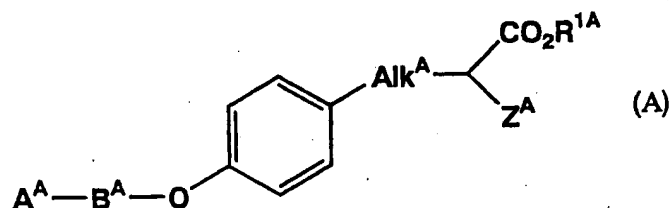
一方、PPAR $\delta$ 受容体を有意に活性化したりガンドやPPAR $\delta$ 受容体が関与する生物活性の報告は少ない。

PPAR $\delta$ は、ときにPPAR $\beta$ 、あるいはヒトの場合にはNUC1とも称されている。これまでにPPAR $\delta$ の生物活性として、WO 96 01430号明細書にはhNUC1B (ヒトNUC1とアミノ酸1個異なるPPAR

- サブタイプ) がヒト PPAR $\alpha$  や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている。また、最近では WO 9 7 2 8 1 4 9 号明細書において、PPAR $\delta$  蛋白質に高い親和性を有し、PPAR $\delta$  を有意に活性化化する化合物 (アゴニスト) が見出され、さらにそれらの化合物が HDL
- 5 (高密度リポ蛋白) コレステロール上昇作用を有していることが報告された。従って、PPAR $\delta$  を活性化できるアゴニストには、HDL コレステロール上昇作用、それによる動脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待され、さらには高脂血症の治療、血糖降下剤、糖尿病の治療やシンドローム X のリスクファクターの軽減や虚血性心疾患の発症予
- 10 防にも有用であると考えられる。

PPAR 受容体調節剤として、上記チアゾリジン誘導体およびフィブレート系化合物以外に以下のものが報告されている。

例えば、WO 9 7 3 1 9 0 7 号には、一般式 (A)

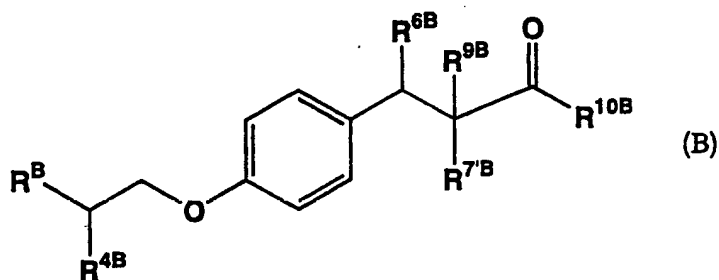


- 15 (式中、 $A^A$  はフェニルであり、前記フェニルは 1 つまたはそれ以上のハロゲン原子、C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 3 アルコキシ、C 1 ~ 3 フルオロアルコキシ、ニトリルまたは  $-NR^{7A}R^{8A}$  ( $R^{7A}$  および  $R^{8A}$  はそれぞれ独立して、水素原子または C 1 ~ 3 アルキルを表わす。) で置換されてもよい；
- $B^A$  は酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも 1 つを含む、5 または 6 員のヘテロ環 - C 1 ~ 6 アルキレン- を表わす、前記ヘテロ環は C 1 ~ 3 アルキルで置換されてもよい；
- $Alk^A$  は C 1 ~ 3 アルキレンを表わし；
- $R^{1A}$  は水素原子または C 1 ~ 3 アルキルを表わし；
- 20

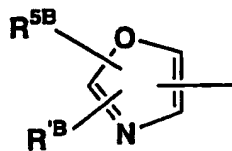
$Z^A$ は-(C1~3アルキレン)フェニル、または- $NR^{3A}R^{4A}$ から選択される。)

で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩が、PPAR $\gamma$ アゴニスト活性を有していることが記載されている(式中の基の説明は必要な部分を抜粋した)。

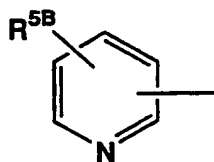
一方、特開平9-323982号明細書には、一般式(B)



(式中、 $R^B$ は



10 または

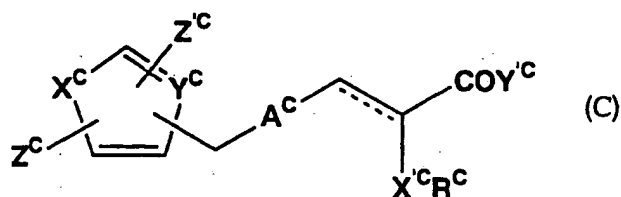


(式中、 $R^B$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されてもよい縮合複素環基であり、 $R^{5B}$ は低級アルキル基である)で表わされる基であり、 $R^{4B}$ は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^{6B}$ は水素原子または $R^{9B}$ と一緒に二重結合を形成し、 $R^{7B}$ は水素原子、ヒド

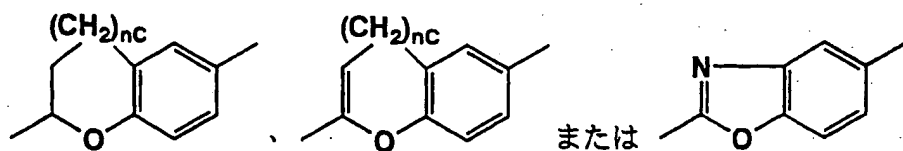


- ロキシ基、カルボキシ基、アシル基、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基または一般式 $-Y^B-R^{8B}$ （式中、 $Y^B$ は $-N$  5  $H-$ または酸素原子であり、 $R^{8B}$ は置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基である）で表わされる基であり、 $R^{9B}$ は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基または置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基であり、 $R^{10B}$ はヒドロキシ基、置換されてもよいアミノ基、
- 10 置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいアリールオキシ基または置換されてもよいアラルキルオキシ基である）で表わされるプロピオン酸誘導体またはその医薬上許容し得る塩を含有する医薬組成物が血糖低下作用および血中脂質低下作用を有していることが記載されている。また、特開平8-325264号明細書、特開平8
- 15 -325250号明細書、WO9638415号明細書およびWO9800137号明細書にも類似の化合物が血糖低下作用および血中脂質低下作用を有していることが記載されている。

特表平5-507920号明細書には、一般式(C)



- 20 (式中、 $A^C$ は



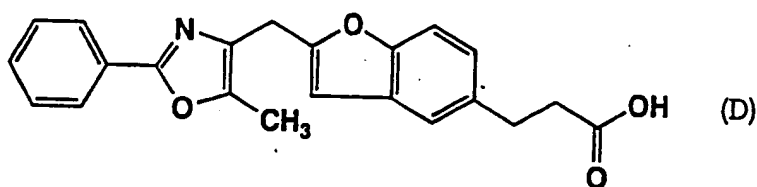
はであり；

n Cは0または1であり；

-----

は結合を表わすかまたは結合を表わさず；

- 5 R<sup>c</sup>はC1ないしC8アルキル基、C3ないしC7シクロアルキル基、C3ないしC8アルケニル基、C3ないしC8アルキニル基、フェニル基、C7ないしC8フェニルアルキル基、C2ないしC8アルカノイル基、または、C1ないしC3アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、C1ないしC3アルコキシ基、フッ素または塩素でモノーまたはジ置換された前記
- 10 の基の一つであり；
- X<sup>c</sup>は、S、O、NR<sup>2c</sup>、-CH=CH-、-CH=N-または-N=CH-であり；
- R<sup>2c</sup>は、水素、C1ないしC3アルキル基、フェニル基またはベンジル基であり；
- 15 Y<sup>c</sup>はCHまたはNであり；
- Z<sup>c</sup>は水素、C1ないしC7アルキル基、C3ないしC7シクロアルキル基、フェニル基、またはC1ないしC3アルキル基、トリフルオロメチル基、C1ないしC3アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、フッ素または塩素でモノージ置換されたフェニル基であり；
- 20 X'<sup>c</sup>はO、S、SOまたはSO<sub>2</sub>であり；
- Y'<sup>c</sup>はヒドロキシ基、C1ないしC3アルコキシ基等であり；
- Z'<sup>c</sup>は水素またはC1ないしC3アルキル基である）で示される化合物が血糖低下作用および血中脂質低下作用を有していることが記載されている。
- また、J. Med. Chem., 39, 3897 (1996)にも同様の化合物が血糖低下作用および
- 25 血中脂質低下作用を有していることが記載されており、式(D)



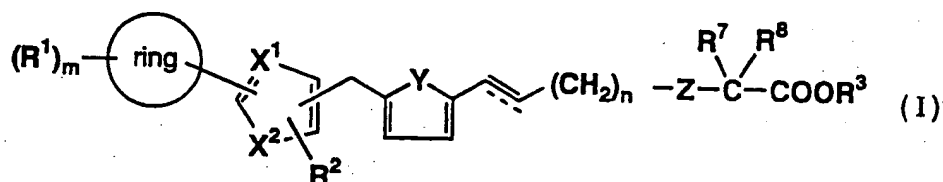
で示される化合物が開示されている。

### 発明の開示

- 5 本発明者らは、PPAR受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される本発明化合物が目的を達することを発見し、本発明を完成した。

本発明は、

(1) 一般式(I)



10

- [式中、 $R^1$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、C1～4アルコキシ基、C1～4アルキルチオ基、ニトロ基、 $NR^4R^5$ 基（基中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して、C1～4アルキル基を表わす。）、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、炭素環またはヘテロ環（炭素環およびヘテロ環は、C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基から選ばれる基で置換されていてもよい。）を表わし、
- 15  $R^2$ は水素原子、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、C1～4アルコキシ基、C1～4アルキルチオ基、ニトロ基、 $NR^4R^5$ 基（基中、 $R^4$ および
- 20  $R^5$ はそれぞれ独立して、C1～4アルキル基を表わす。）、シアノ基、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメチルオキシ基を表わし、

$R^3$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

$X^1$ は-N-基または-CH-基を表わし、

$X^2$ およびYはそれぞれ独立して、-O-、-S-または-NR<sup>6</sup>-基（基中、R<sup>6</sup>は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

- 5 Zは-O-または-S(O)<sub>p</sub>-基（基中、pは0、1または2を表わす。）を表わし、

$R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わすか、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、C 3～7シクロアルキレン基を表わし、

10



は炭素環またはヘテロ環を表わし、



は二重結合または三重結合を表わし、

mおよびnはそれぞれ独立して、1～3を表わす。]

- 15 で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物、

(2) 一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、および

(3) 一般式(I)で示される化合物の製造方法に関する。

20

#### 詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキルチオ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性

体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、

5   すべて本発明に含まれる。

一般式（I）中、 $R^1$ 、 $R^2$ によって表わされるC1～8アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基である。

10   一般式（I）中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ によって表わされるC1～4アルキル基、または $R^1$ が表わす炭素環またはヘテロ環の置換基としてのC1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基である。

15   一般式（I）中、 $R^1$ 、 $R^2$ によって表わされるC1～4アルコキシ基、または $R^1$ が表わす炭素環またはヘテロ環の置換基としてのC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体基である。

一般式（I）中、 $R^1$ 、 $R^2$ によって表わされるC1～4アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ基およびそれらの異性体基である。

20   一般式（I）中、 $R^1$ 、 $R^2$ によって表わされるハロゲン原子、または $R^1$ が表わす炭素環またはヘテロ環の置換基としてのハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

25   一般式（I）中、 $R^7$ および $R^8$ が、それらが結合する炭素原子と一緒になって表わすC3～7シクロアルキレン基とは、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン基である。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>および



- によって表わされる炭素環とは、C 3～10の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環である。例えば、C 3～10の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環としてはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、インダン (ジヒドロインデン)、ペルヒドロインデン、ビシクロペンタン、ビシクロヘキサン、ビシクロヘプタン ([2, 2, 1] ビシクロヘプタン)、ビシクロオクタン、ビシクロノナン、ビシクロデカン、アダマンタン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>および



- によって表わされるヘテロ環とは、1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基である。例えば、1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼ

- ピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、
- 5 テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ベルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ベルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、
- 10 ベルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ベルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ベルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ベルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、
- 15 ベルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ベルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ベルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ベルヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジオキサインダン (1, 3-ジオキサインダン)、ベンゾジオキサン、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、
- 20 ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、
- 25

インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、オキサテトラヒドロフラン、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

- 5 一般式 (I) で示される化合物中、 $X^1$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは  $-N-$  基である。

一般式 (I) で示される化合物中、 $X^2$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、 $-O-$  基である。

- 10 一般式 (I) で示される化合物中、 $Y$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、 $-O-$  または  $-S-$  基であり、特に好ましくは  $-O-$  基である。

一般式 (I) で示される化合物中、 $Z$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、 $-S-$ 、 $-SO-$  または  $-SO_2-$  基であり、特に好ましくは  $-S-$  基である。

- 15 一般式 (I) で示される化合物中、 $n$  が表わす  $1 \sim 3$  はすべて好ましいが、より好ましくは  $1$  である。

一般式 (I) で示される化合物のうち、



- 20 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、二重結合である。さらに好ましくはトランス体の二重結合である。

一般式 (I) で示される化合物中、



が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、 $C_5 \sim 10$  の単環または二環式炭素環、または  $1 \sim 2$  個の窒素原子、 $1 \sim 2$  個の酸素原子および/ま

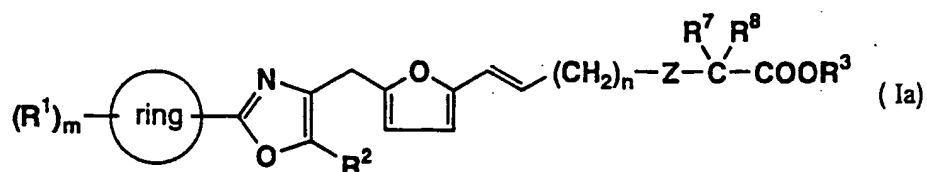


たは1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～10員の単環または二環式複素環基である。さらに好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、キノリン、ジオキサインダン（例えば、1,3-ジオキサインダン）である。

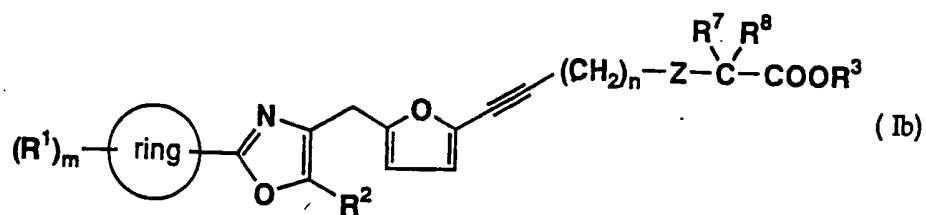
- 5 本発明において、PPAR受容体制御剤は、PPAR受容体 $\alpha$ 型、 $\gamma$ 型、 $\delta$ 型、 $\alpha$ 型+ $\gamma$ 型、 $\alpha$ 型+ $\delta$ 型、 $\gamma$ 型+ $\delta$ 型および $\alpha$ 型+ $\gamma$ 型+ $\delta$ 型制御剤のすべてを包含する。また、本発明の好ましい制御様式は、PPAR受容体 $\alpha$ 型制御剤、PPAR受容体 $\gamma$ 型制御剤、PPAR受容体 $\delta$ 型制御剤、PPAR受容体 $\alpha$ 型+ $\gamma$ 型制御剤、PPAR受容体 $\alpha$ 型+ $\delta$ 型制御剤であり、特
- 10 に好ましくは、PPAR受容体 $\alpha$ 型+ $\gamma$ 型制御剤である。

- また、本発明のPPAR受容体制御剤には、PPAR受容体アゴニストおよびPPAR受容体アンタゴニストも含まれる。好ましくは、PPAR受容体アゴニストであり、より好ましくはPPAR受容体 $\alpha$ 型アゴニスト、PPAR受容体 $\gamma$ 型アゴニスト、PPAR受容体 $\delta$ 型アゴニスト、PPAR受容体 $\alpha$ 型+ $\gamma$ 型アゴニスト、PPAR受容体 $\alpha$ 型+ $\delta$ 型アゴニストであり、特
- 15 に好ましくは、PPAR受容体 $\alpha$ 型+ $\gamma$ 型アゴニストである。

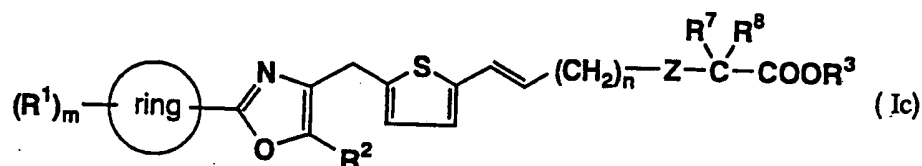
一般式（I）で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、  
一般式（I a）



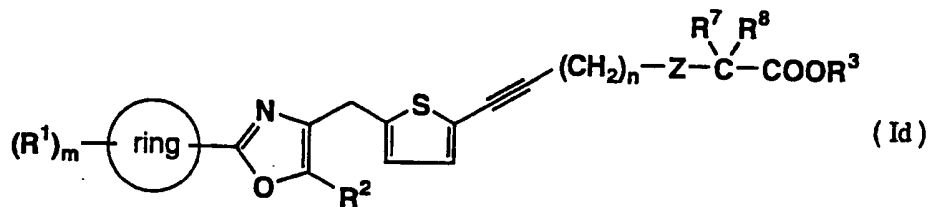
- 20 （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物、  
一般式（I b）



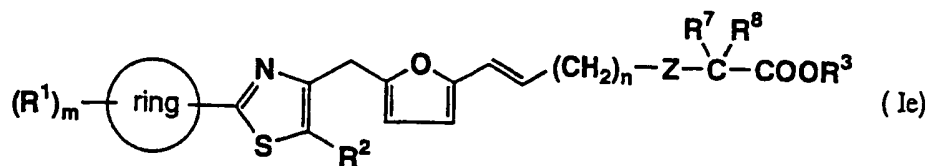
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 ( I c )



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 ( I d )

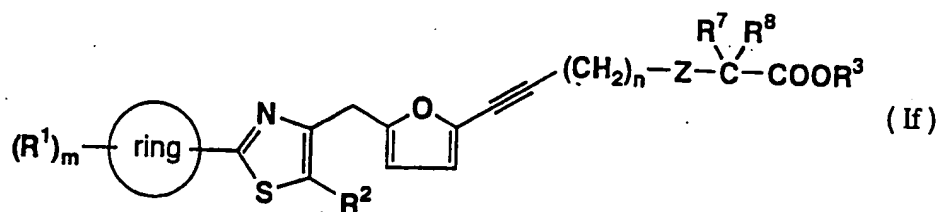


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 ( I e )

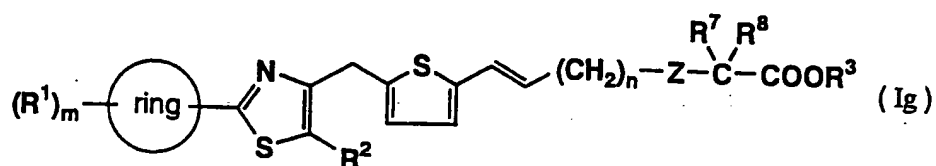


10

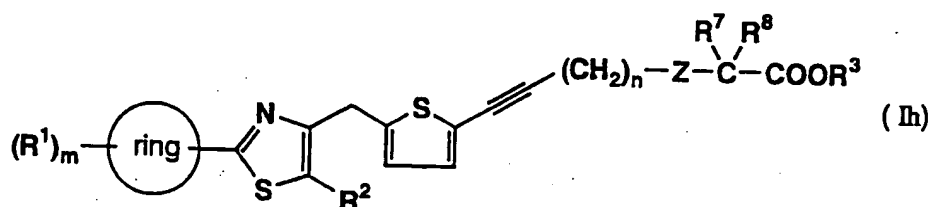
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 ( I f )



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 ( I g )



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 ( I h )



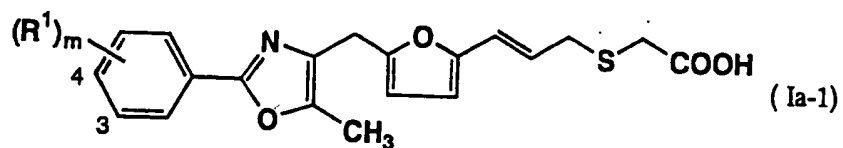
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
それらの非毒性塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

10 具体的な化合物としては、以下の表 1 ~ 表 2 4 に示す化合物、それらの非  
毒性塩およびそれらの水和物、および後記実施例に記載した化合物が挙げら  
れる。

各表中、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、n-Pr は  
ノルマルプロピル基を表わし、n-But はノルマルブチル基を表わし、そ

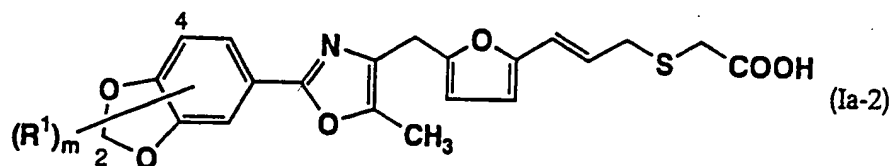
15 の他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1



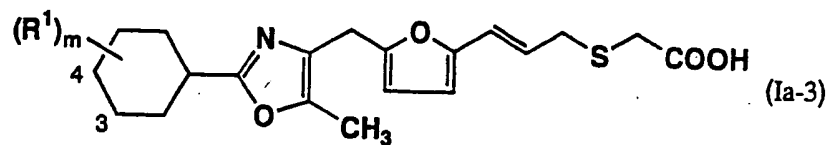
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 2



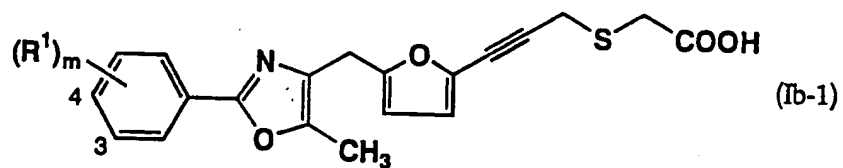
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	2-Me
2	4-Me	15	2-Et
3	4-Et	16	2-n-Pr
4	4-n-Pr	17	2-n-but
5	4-n-but	18	2,2-di-Me
6	4-F	19	2,2-di-Et
7	4-Cl	20	2-F
8	4-CF <sub>3</sub>	21	2-Cl
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	2,2-di-F
10	4-MeS	23	2,2-di-Cl
11	4-MeO		
12	4-NO <sub>2</sub>		
13	4-CN		

表 3



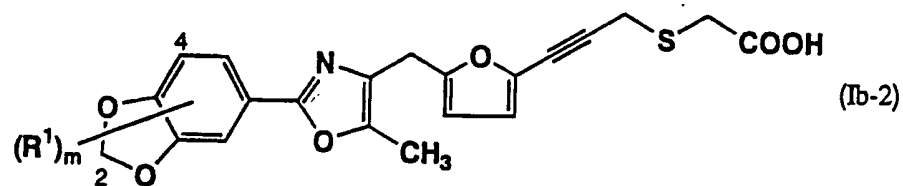
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 4



No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

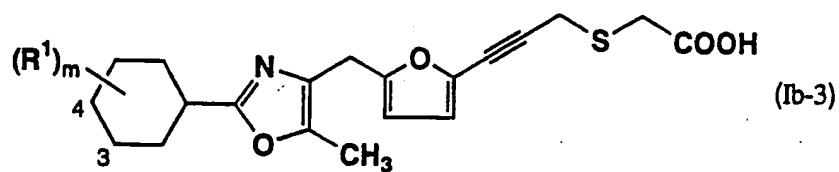
表 5



No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	2-Me
2	4-Me	15	2-Et
3	4-Et	16	2-n-Pr
4	4-n-Pr	17	2-n-but
5	4-n-but	18	2,2-di-Me
6	4-F	19	2,2-di-Et
7	4-Cl	20	2-F
8	4-CF <sub>3</sub>	21	2-Cl
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	2,2-di-F
10	4-MeS	23	2,2-di-Cl
11	4-MeO		
12	4-NO <sub>2</sub>		
13	4-CN		

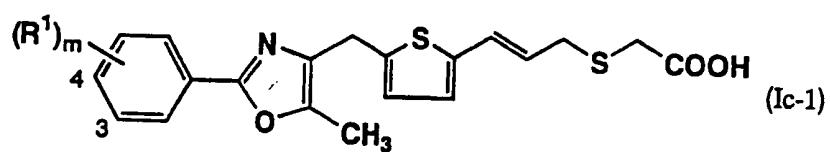


表 6



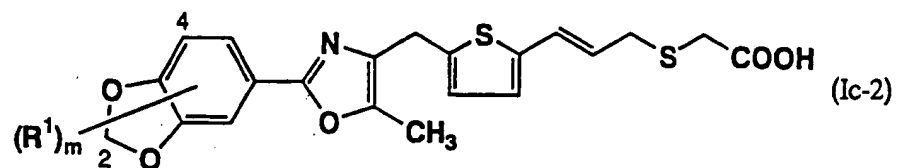
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 7



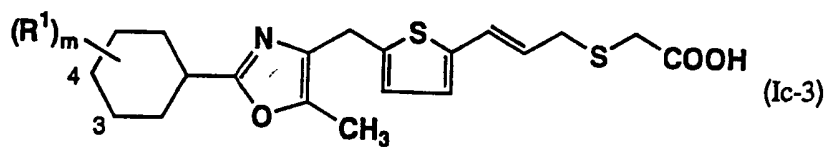
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 8



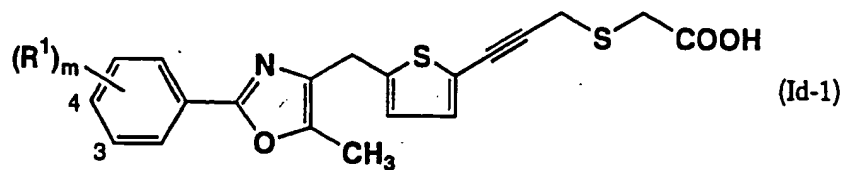
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	2-Me
2	4-Me	15	2-Et
3	4-Et	16	2-n-Pr
4	4-n-Pr	17	2-n-but
5	4-n-but	18	2,2-di-Me
6	4-F	19	2,2-di-Et
7	4-Cl	20	2-F
8	4-CF <sub>3</sub>	21	2-Cl
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	2,2-di-F
10	4-MeS	23	2,2-di-Cl
11	4-MeO		
12	4-NO <sub>2</sub>		
13	4-CN		

表 9



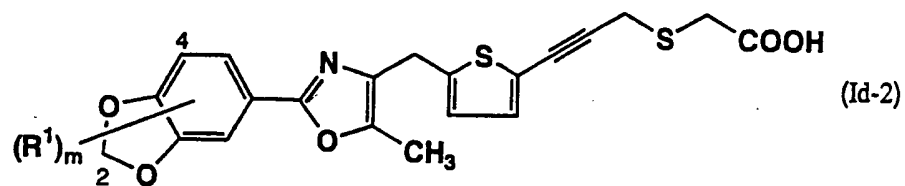
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 10



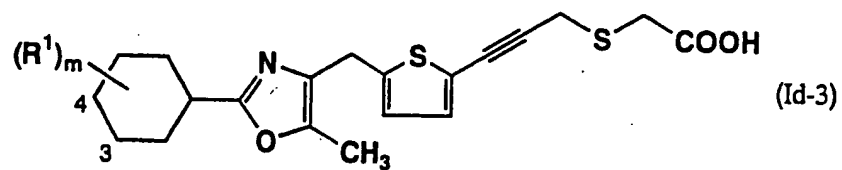
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 11



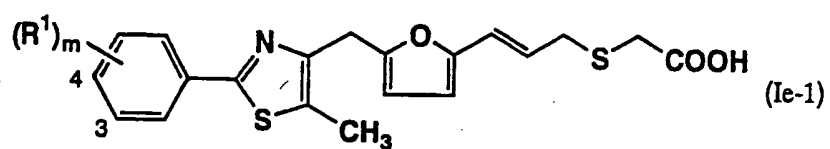
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	2-Me
2	4-Me	15	2-Et
3	4-Et	16	2-n-Pr
4	4-n-Pr	17	2-n-but
5	4-n-but	18	2,2-di-Me
6	4-F	19	2,2-di-Et
7	4-Cl	20	2-F
8	4-CF <sub>3</sub>	21	2-Cl
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	2,2-di-F
10	4-MeS	23	2,2-di-Cl
11	4-MeO		
12	4-NO <sub>2</sub>		
13	4-CN		

表 12



No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

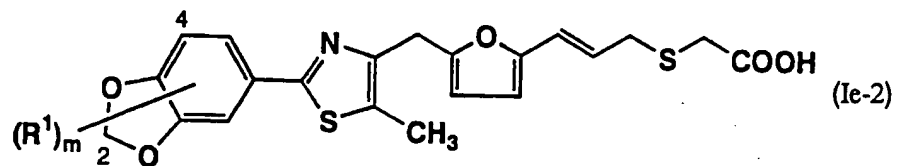
表 13



No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

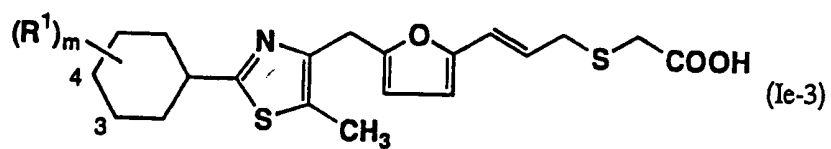


表 14



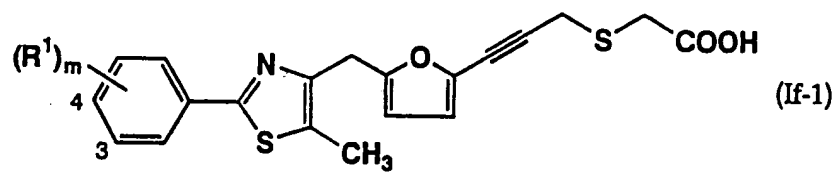
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	2-Me
2	4-Me	15	2-Et
3	4-Et	16	2-n-Pr
4	4-n-Pr	17	2-n-but
5	4-n-but	18	2,2-di-Me
6	4-F	19	2,2-di-Et
7	4-Cl	20	2-F
8	4-CF <sub>3</sub>	21	2-Cl
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	2,2-di-F
10	4-MeS	23	2,2-di-Cl
11	4-MeO		
12	4-NO <sub>2</sub>		
13	4-CN		

表 15



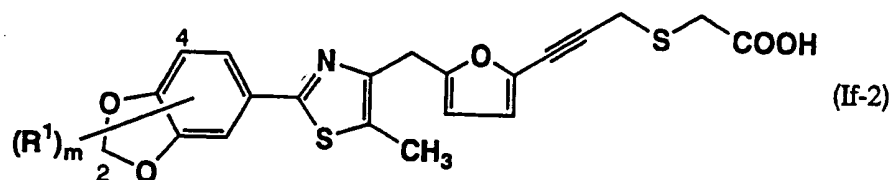
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 16



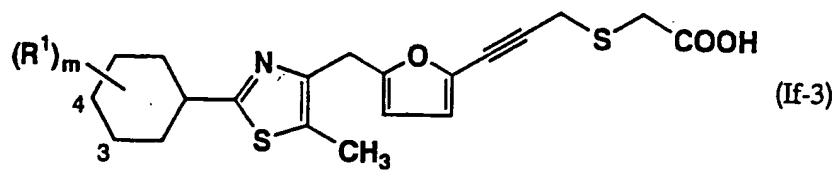
No.	(R¹) <sub>m</sub>	No.	(R¹) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 17



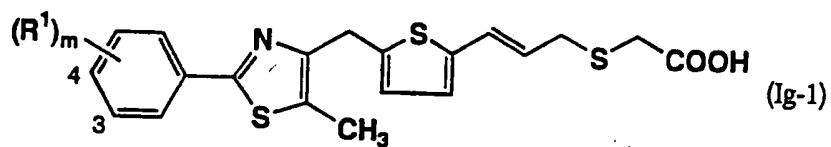
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	2-Me
2	4-Me	15	2-Et
3	4-Et	16	2-n-Pr
4	4-n-Pr	17	2-n-but
5	4-n-but	18	2,2-di-Me
6	4-F	19	2,2-di-Et
7	4-Cl	20	2-F
8	4-CF <sub>3</sub>	21	2-Cl
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	2,2-di-F
10	4-MeS	23	2,2-di-Cl
11	4-MeO		
12	4-NO <sub>2</sub>		
13	4-CN		

表 18



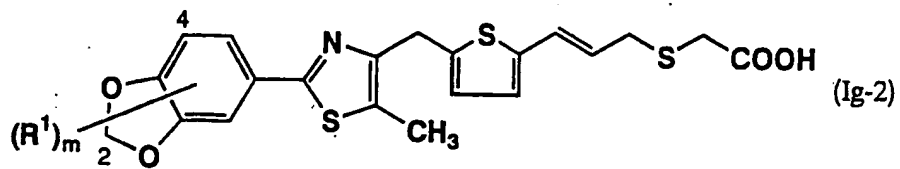
No.	(R¹) <sub>m</sub>	No.	(R¹) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 19



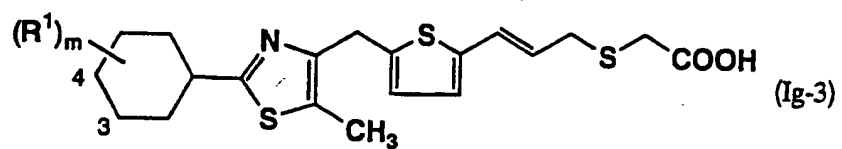
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 20



No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	2-Me
2	4-Me	15	2-Et
3	4-Et	16	2-n-Pr
4	4-n-Pr	17	2-n-but
5	4-n-but	18	2,2-di-Me
6	4-F	19	2,2-di-Et
7	4-Cl	20	2-F
8	4-CF <sub>3</sub>	21	2-Cl
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	2,2-di-F
10	4-MeS	23	2,2-di-Cl
11	4-MeO		
12	4-NO <sub>2</sub>		
13	4-CN		

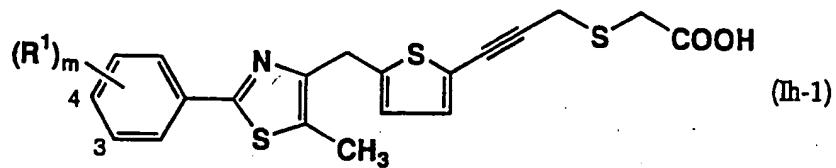
表 2 1



No.	(R¹) <sub>m</sub>	No.	(R¹) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

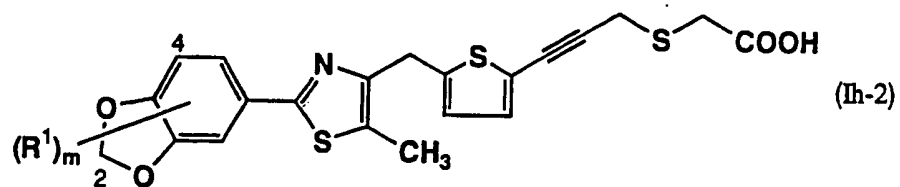


表 2 2



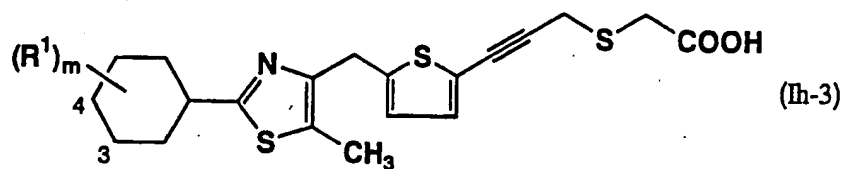
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

表 2 3



No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	2-Me
2	4-Me	15	2-Et
3	4-Et	16	2-n-Pr
4	4-n-Pr	17	2-n-but
5	4-n-but	18	2,2-di-Me
6	4-F	19	2,2-di-Et
7	4-Cl	20	2-F
8	4-CF <sub>3</sub>	21	2-Cl
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	2,2-di-F
10	4-MeS	23	2,2-di-Cl
11	4-MeO		
12	4-NO <sub>2</sub>		
13	4-CN		

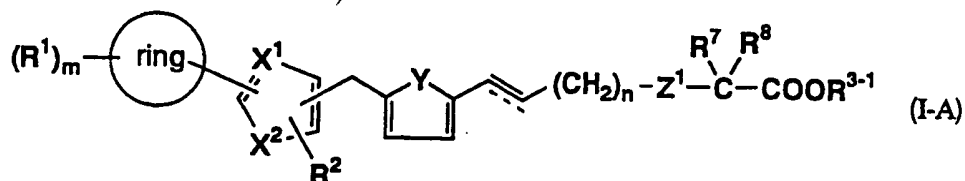
表 24



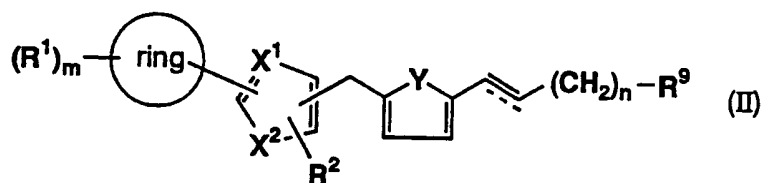
No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	No.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>
1	H	14	3-Me
2	4-Me	15	3-Et
3	4-Et	16	3-n-Pr
4	4-n-Pr	17	3-n-but
5	4-n-but	18	3-F
6	4-F	19	3-Cl
7	4-Cl	20	3-CF <sub>3</sub>
8	4-CF <sub>3</sub>	21	3-CF <sub>3</sub> O
9	4-CF <sub>3</sub> O	22	3-MeS
10	4-MeS	23	3-MeO
11	4-MeO	24	3-NO <sub>2</sub>
12	4-NO <sub>2</sub>	25	3-CN
13	4-CN	26	3,4-di-MeO

## [本発明化合物の製造方法]

(a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Z が  $-O-$ 、 $-S-$  であり、かつ  $R^3$  が C 1 ~ 4 アルキル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-A)



5 (式中、 $Z^1$  は  $-O-$ 、 $-S-$  を表わし、 $R^{3-1}$  は C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)



10 (式中、 $R^9$  はメタンスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)

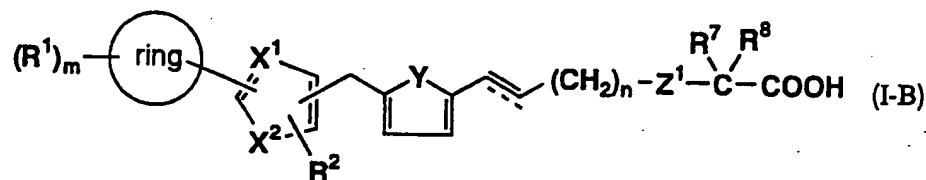


15 (式中、 $Z^{1-1}$  は  $-OH$  基または  $-SH$  基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトロヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド (DMF)、

ジメチルスルホキシド (DMSO)、ヘキサメチルホスファアミド (HMPA) 等) 中、塩基 (水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等) の存在下、0～80℃で行なわれる。

- 5 (b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Z が  $-O-$ 、 $-S-$  であり、かつ  $R^3$  が水素原子である化合物、すなわち、一般式 (I-B)

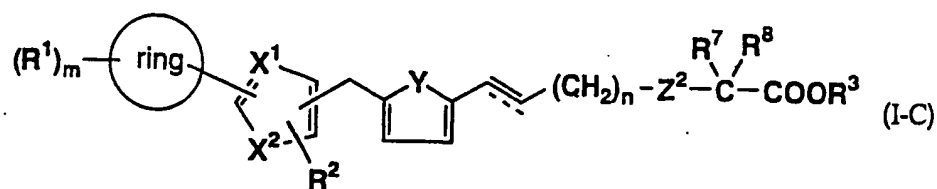


- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-A) で示される化合物を加水分解反応に付すことにより製造することができる。
- 10

前記の加水分解反応は公知であり、例えば、

- (1) 水と混和しうる有機溶媒 (THF、ジオキサン、エタノール、メタノール等) またはそれらの混合溶媒中、アルカリ (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等) の水溶液を用いるか、
- 15
- (2) アルカノール (メタノール、エタノール等) 中、上記のアルカリを用いて無水条件で行なわれる。これらの反応は通常、0～100℃の温度で行なわれる。

- (c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、p が 1 または 2、つまり Z が  $-SO-$  または  $-SO_2-$  である化合物、すなわち、一般式 (I-C)
- 20



(式中、 $Z^2$ は $-SO-$ または $-SO_2-$ を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(I-A)または一般式(I-B)で示される化合物中、 $Z^1$ が $-S-$ である化合物を酸化反応に付  
5 すことにより製造することができる。

また、一般式(I-C)中、 $Z^2$ が $-SO_2-$ である化合物は、一般式(I-C)中、 $Z^2$ が $-SO-$ である化合物を酸化反応に付すことにより製造することもできる。

この酸化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(THF、塩化メチレン、  
10 クロロホルム等)中、必要量の酸化剤(過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸(例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸、オキシソ(登録商標))等)を用いて、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

一般式(II)および一般式(III)で示される化合物は、公知化合物である  
15 か、または公知の方法により製造することができる。

例えば、一般式(III)で示される化合物のうち、2-メルカプト酢酸・メチルエステル(チオグリコール酸メチル)は市販されている。

例えば、一般式(II)で示される化合物は反応工程式1~2で示される方法により製造することができる。

20 各反応工程式中の略語および記号は以下の意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

Me:メチル基、

Bu:n-ブチル基、

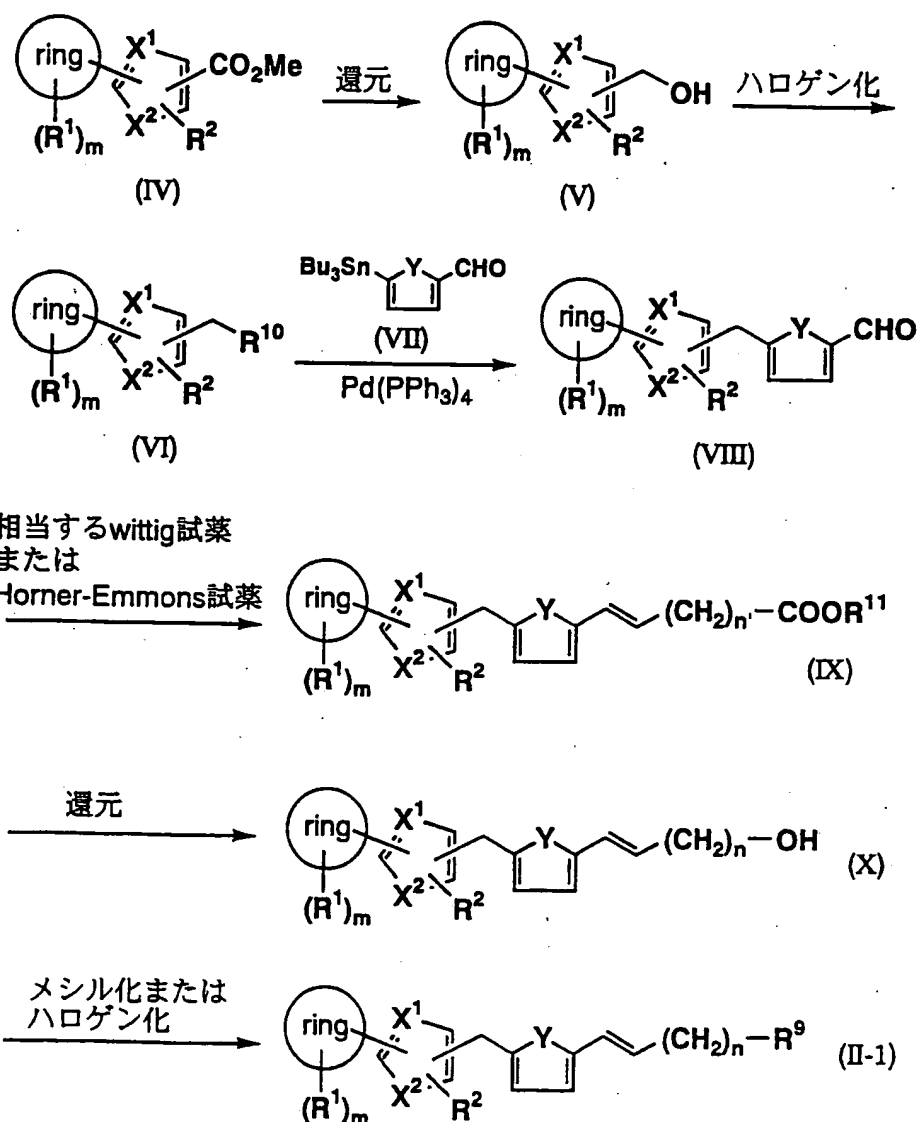
$R^{10}$ :ハロゲン原子、

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、

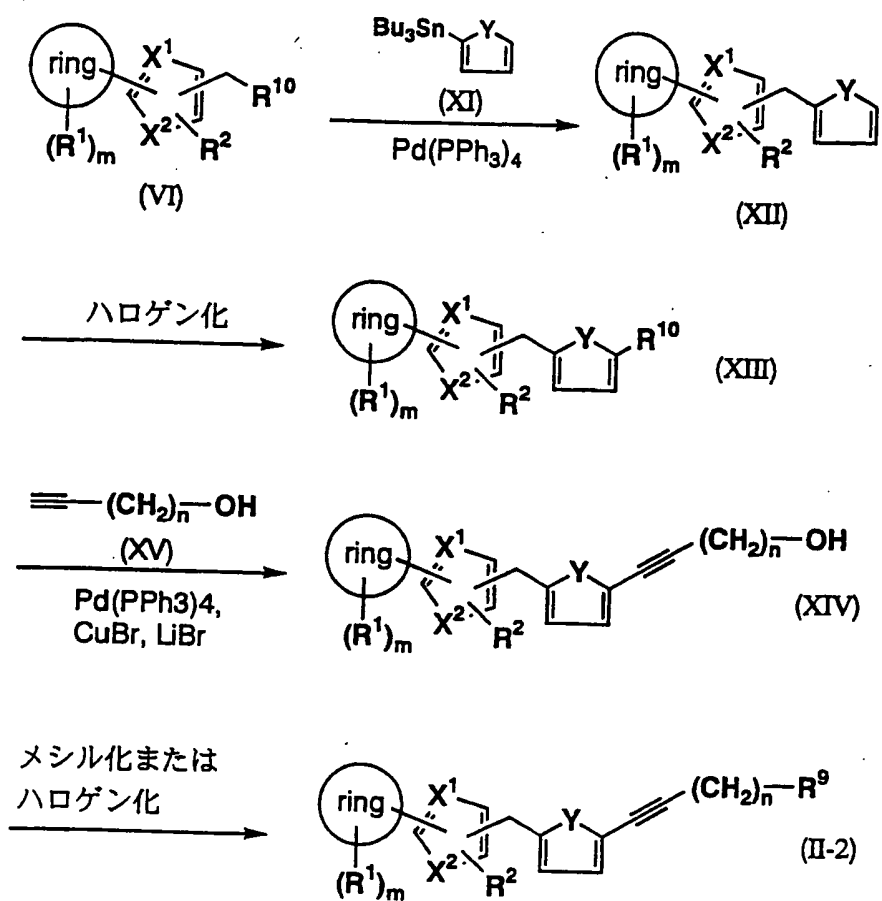
$n'$ : 0~2、

$\text{R}^{11}$ : C1~4アルキル基。

### 反応工程式 1



## 反応工程式 2





一般式 (IV)、一般式 (VII)、一般式 (XI) および一般式 (XV) で示される化合物はそれ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

各反応工程式中の反応はすべて公知の方法により行なうことができる。

- 5     また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

10

本明細書に記載した化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、非毒性でかつ水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノ

15

20   メタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスル

25

ホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

- 本明細書に記載した本発明化合物またはその非毒性の塩は、公知の方法により、水和物に変換されることもある。

[薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物が PPAR 受容体制御活性を有することは以下の実験で証明された。

PPAR $\alpha$  アゴニスト活性および PPAR $\gamma$  アゴニスト活性の測定

- 10 (1) ヒト PPAR $\alpha$  または  $\gamma$  受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母 One-ハイブリッド、または Two-ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

- 15 チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No.309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TK プロモーターをもつ pTK $\beta$  (クロンテック社、カタログ No.6179-1) から必要最小のプロモーター活性として TK プロモーター (-105/+51) 支配下のルシ
- 20 フェラーゼ遺伝子発現ベクター pTK-Luc. を作成した。TK プロモーター上流に酵母の基本転写因子である Gal4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4 $\times$ UAS-TK-Luc. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

- 25 配列番号 1 : Gal4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T(CGACGGAGTACT GTCCTCCG)x4 AGCT-3'

酵母Gal4蛋白のDNA結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No.309-04821) を基本発現ベクターとしてプロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

Gal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流にヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域をコードするDNAがフレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No.309-04821) のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端にはSV-40 T-antigen 由来の核移行シグナル、Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly (配列番号2) を配し、一方、カルボキシル末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala (配列番号3) と翻訳停止コドンに順に配するようなDNA配列とした。

ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994) 参照)、M. E. Green ら (Gene Expression., 4, 281 (1995) 参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996) 参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinology., 6, 1634 (1992) 参照) に記載されたヒトPPAR受容体の構造比較から、

ヒトPPAR $\alpha$ リガンド結合領域: Ser<sup>167</sup>-Tyr<sup>468</sup>

25 ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: Ser<sup>176</sup>-Tyr<sup>478</sup>

(ヒトPPAR $\gamma$ 1受容体、ヒトPPAR $\gamma$ 2受容体ではSer<sup>204</sup>-Tyr<sup>506</sup>に相当

し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失したGal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。

5 (2) ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いたCV-1細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)に牛胎児血清(GIBCO BRL社、カタログ No.26140-061)を終濃度10%になるように添加し、さらに終濃度50U/mlのペニシリンGと50 $\mu$ g/mlの硫酸ストレプトマイシン  
10 を加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37℃で培養した。

レポーター遺伝子、Gal4-PPAR発現ベクターの両DNAを宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め10cm dishに2 $\times$ 10<sup>6</sup> cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地10mlを加えた。レポーター遺伝子10 $\mu$ g、Gal4-PPAR  
15 AR発現ベクター0.5 $\mu$ gとLipofectAMINE(商品名、GIBCO BRL社、カタログ No.18324-012)50 $\mu$ lをよく混和し、上記培養dishに添加した。37℃で培養を5~6時間続け、10mlの透析牛胎児血清(GIBCO BRL社、カタログ No.26300-061)20%を含む培地を加えた。37℃で一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分散させ、8000 cells/100ml DM  
20 EM-10%透析血清/wellの細胞密度で96穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の2倍濃度を含む本発明化合物のDMEM-10%透析血清溶液100 $\mu$ lを添加した。37℃で42時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

なお、本実験で、PPAR $\alpha$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写  
25 を活性化できる陽性対照化合物カルバサイクリン(Eur. J. Biochem., 233, 242 (1996); Genes & Development., 10, 974 (1996)参照)10 $\mu$ M添加時のルシフ

ェラーゼ活性を 1.0 としたときの本発明化合物 1  $\mu$ M 添加時の相対活性を表 2 5 に示した。

また、PPAR $\gamma$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる、すでに血糖降下剤として上市されている陽性対照化合物トログリタゾン (Cell., 83, 863 (1995)、Endocrinology., 137, 4189 (1996)および J. Med. Chem., 39, 665 (1996)参照) 10  $\mu$ M 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの本発明化合物 1  $\mu$ M 添加時の相対活性を表 2 6 に示した。

さらに、有望化合物については、3 回行なって再現性を検討し、また、用量依存性の有無を確認した。

表 2 5

化合物番号	陽性対照化合物 (カルバサイクリン) の活性を 1 とした場合の相対活性
実施例 3	2. 6
実施例 3 (1)	1. 5
実施例 3 (2)	3. 1
実施例 3 (3)	1. 8

表 2 6

化合物番号	陽性対照化合物（トリグリタゾン）の活性を1とした場合の相対活性
実施例 3	2. 3
実施例 3（1）	1. 1
実施例 3（2）	2. 3
実施例 3（3）	2. 2

血糖および血中脂質の低下作用

雄性 KKAy/Ta マウス（1 群 5 匹）を 7 週齢（体重 35～40 g）で入荷後、約 1 週間の予備飼育と 3 日間の粉末飼料での馴化飼育を行ない、実験を開始した。実験開始当日（0 日）、体重、血糖値および血中脂質（トリグリセリド（TG）値）に基づく群分けを行ない、翌日より 3 日間、本発明化合物を 0.03%（w/w）含む飼料、もしくは粉末飼料そのもので飼育した。飼育 4 日目の 13:00 に採血を行ない、血糖値、TG 値を測定した。結果を表 27 に示す。なお、摂餌量はコントロール群（粉末飼料のみ）、本発明化合物群（0.03% 化合物を含む粉末飼料）両方で有意な違いは認められなかった。

表 27

化合物番号	血糖値 (mg/dl) 4日	TG値 (mg/dl) 4日
コントロール	520±147	439±234
実施例 3 混餌46mg/kg/day (換算値)	260±37*	43±12*
実施例 3 (1) 混餌43mg/kg/day (換算値)	253±27*	44±11*
実施例 3 (2) 混餌44mg/kg/day (換算値)	243±37*	45±12*
実施例 3 (3) 混餌47mg/kg/day (換算値)	234±31*	31±15*

\*: p&lt;0.01 vs コントロール (1群5匹)

血中コレステロールおよび血中脂質低下作用

雄性SDラット (1群5匹) を6週齢で入荷後、シングルケージにて、1週間、粉末飼料にて自由摂餌および摂水で飼育し、馴化させた。

- 5 実験開始当日 (0日) 9:00 に尾静脈から採血し、体重、血中脂質 (トリグリセリド (TG) 値)、遊離脂肪酸 (NEFA)、総コレステロール (TC) 値による群分けを行ない、各パラメーターの群間差を最小限にした。当日、17:00 に本発明化合物を 0.5% カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液にて溶解後、経口投与し、同時に高コレステロール食 (チャールズリーバー社、CRF-1 粉末飼料に 5.5% ピーナツ油、1.5% コレステロール、0.5% コール酸を混合したもの) を供した。
- 10

実験開始 1 日目 9:00 に尾静脈採血を行ない、本発明化合物投与後の血中脂質 (TG、NEFA、TC 値) を測定した。結果を表 28 に示す。なお、本発明化合物は 20 mg/kg で単回投与を行なった。また、摂餌量はコン

- 15 トロール群 (0.5% CMC のみ投与) および本発明化合物投与群両者で有意な違いは認められなかった。

表 28

化合物番号	TC値 (mg/dl)	TG値 (mg/dl)	NEFA値 (mEq/l)
コントロール	167±13	163±18	615±80
実施例 3	87±5*	73±7*	207±25*
実施例 3 (1)	107±4*	92±26	394±49*
実施例 3 (2)	86±6*	62±7*	145±18*
実施例 3 (3)	91±4*	79±12*	213±31*

\*: p&lt;0.01 vs コントロール (1群5匹)

- KKAY/Ta マウスにおける血糖あるいは脂質低下作用は糖尿病や高脂血症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、高コレステロール食負荷ラットでの血中コレステロールレベル減少作用や遊離脂肪酸低下作用は動脈硬化症等の予防および／または治療剤として有用であることを示唆するものである。

本発明化合物は、血糖低下作用や血中脂質 (TG、NEFA) 低下作用のみならず、総コレステロール低下作用を合わせ持つため、従来の血糖降下剤や高脂血症治療剤と比べて有用であると考えられる。

- また、高脂血症、肥満または糖尿病は肝機能の悪化や脂肪肝の原因の一つであることが知られている。よってこれらの改善剤は未だ開発されていない肝機能改善剤としても期待される。

#### 産業上の利用可能性

#### 15 [効果]

一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は、PPAR 受容体を制御する作用を有しており、



血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤としての応用が期待される。

また、一般式（I）で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は特にPPAR $\alpha$ アゴニスト作用および／またはPPAR $\gamma$ アゴニスト作用を有しているため、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇作用、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、高血圧の改善、シンドロームXのリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症予防剤としての応用が期待される。

#### 〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であると考えられる。

#### 〔医薬品への適用〕

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につ

き、0.1mg から 100mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、

- 5 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

- 10 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
- 15
- 20 ロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤
- 25

は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ
- 5 またはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、
- 10 懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。
- 15

- スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。ス
- 20 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

#### 発明を実施するための最良の形態

- 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれら
- 25 に限定されるものではない。

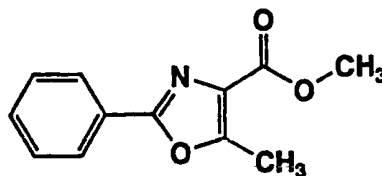
クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の

溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

## 5 参考例 1

5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルカルボン酸・メチルエステル



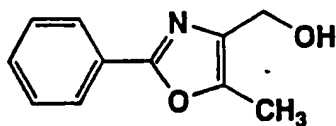
- ベンズアルデヒド (11 ml) およびヒドロキシイミノアセト酢酸・メチルエステル (18.8 g) を酢酸 (35 ml) に溶解し、氷冷下、塩酸を飽和させ、2時間攪拌した。反応混合溶液をエーテルで希釈し、析出した固体物をろ取した。固体物を酢酸 (200 ml) に懸濁し、氷冷下、亜鉛粉末 (20 g) を加え、水浴中、30分間攪拌した。反応混合溶液を亜鉛粉末を除去するためにろ過した。ろ液に精製水を加え、析出した固体物をろ取した。固体物を精製水で洗浄後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (11.7 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.14-8.02 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

## 参考例 2

(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) メタノール



水素化リチウムアルミニウム (3.07 g) を無水テトラヒドロフラン (40 ml) に懸濁し、氷冷下、参考例 1 で製造した化合物 (11.7 g) の無水テトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を滴下し、15 分間攪拌した。反応混合溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液 (10 ml) をゆっくり滴下し、ろ過を行なった。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (7.92 g) を得た。

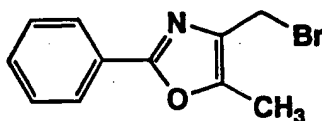
TLC: R<sub>f</sub> 0.19 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.04-7.93 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

10

#### 参考例 3

5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチルブロミド



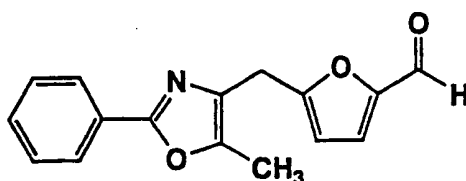
参考例 2 で製造した化合物 (4.0 g) の塩化メチレン (210 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (8.32 g) および四臭化炭素 (10.5 g) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (4.93 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.66 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.06-7.94 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

## 参考例 4

2-ホルミル-5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル)フラン



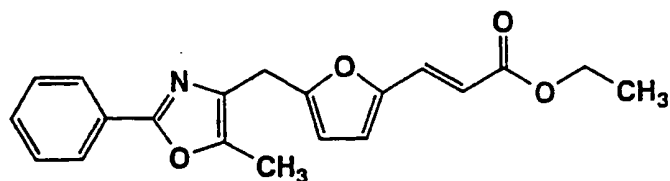
- 5 参考例 3 で製造した化合物 (4.93 g) および 5-n-ブチルスタニル-2-フルアルデヒド (9.0 g) のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、アルゴンガス気流下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.13 g) を加え、70℃で1時間攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を精製水、10%アンモニア水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.38 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.55 (s, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

## 参考例 5

(2E)-3-(5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペン酸・エチルエステル

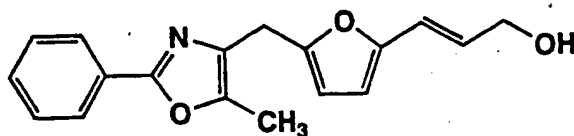


20

- 氷冷下、水素化ナトリウム (610 mg) のテトラヒドロフラン (60 ml) 懸濁溶液に、アルゴンガス気流下、ジエチルホスホノ酢酸・エチルエステル (2.97 ml) を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合溶液を氷冷し、参考例4で製造した化合物 (3.38 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を精製水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (4.03 g) を得た。
- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.65 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.04-7.93 (m, 2H), 7.48-7.32 (m, 4H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.29-6.16 (m, 2H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

## 15 参考例6

(2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロペノール



- 参考例5で製造した化合物 (3.03 g) の無水テトラヒドロフラン (90 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、アルゴンガス気流下、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.94Mヘキサン溶液、33 ml) を徐々に滴下した。反応終了確認後、反応混合溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液 (5 ml) をゆっくり滴下し、室温まで昇温した。析出した不溶物をろ取した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (2.65 g) を得た。

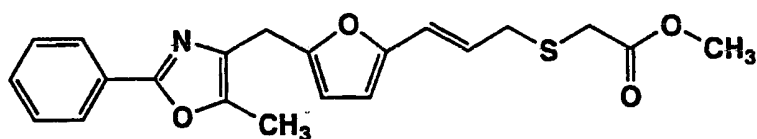
TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.04-7.92 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 3H), 6.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 16.0, 5.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

5

### 実施例 1

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸・メチルエステル



10

参考例 6 で製造した化合物 (2.64 g) の塩化メチレン (45 ml) 溶液を -50℃ に冷却し、トリエチルアミン (1.89 ml) およびメタンスルホンクロリド (0.83 ml) を加え、15 分間攪拌した。反応混合溶液にジイソプロピルエチルアミン (7.8 ml) およびチオグリコール酸メチル (3.24 ml) を加え、-20℃ で 1 時間攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を精製水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (4.03 g) を得た。

15

20 TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.03-7.94 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 6.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.10-5.90 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).



## 実施例 2 ～ 実施例 2 (11)

参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 実施例 1 と同様の操作を行ない、以下の本発明化合物を得た。

なお、参考例 1 と同様の操作を行なうときの出発物質として、以下の化合

5 物を用いた。

実施例 2 : 4-メチルベンズアルデヒド

実施例 2 (1)、実施例 2 (4) および実施例 2 (5) : 3, 4-(メチレンジオキシ)ベンズアルデヒド

実施例 2 (2) 4-エチルベンズアルデヒド

10 実施例 2 (3) : ベンズアルデヒド

実施例 2 (6)、2 (8)、2 (9) : 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド

実施例 2 (7)、2 (10)、2 (11) : 2-ジメチルアミノ-5-ピリジンカルバルデヒド

15 また、実施例 2 (3) の場合は、参考例 4 中の 5-n-ブチルスタニル-2-フルアルデヒドの代わりに、5-n-ブチルスタニル-2-チエニルアルデヒドを用いた。

また、実施例 2 (4)、実施例 2 (8) および実施例 2 (10) は、実施例 1 中のチオグリコール酸メチルの代わりに、それぞれ 2-メルカプト-2-

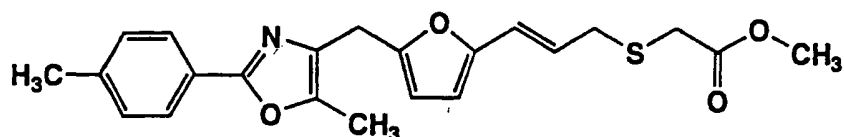
20 -メチルプロパン酸・エチルエステルを用い、

実施例 2 (5)、実施例 2 (9) および実施例 2 (11) は、実施例 1 中のチオグリコール酸メチルの代わりに、(1-メルカプト)シクロブタンカルボン酸・エチルエステルを用いた。

25 実施例 2

2-(2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)オ

キサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ)  
酢酸・メチルエステル

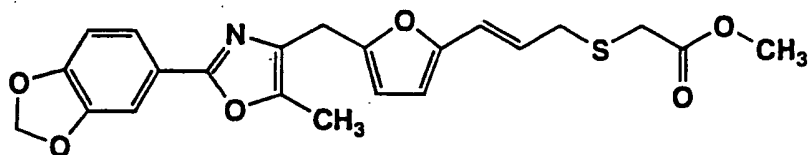


TLC : Rf 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

#### 10 実施例 2 (1)

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (1, 3 - ジオキサインダーン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸・メチルエステル



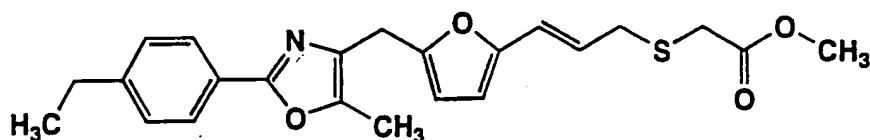
- 15 TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.53 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.09-5.90 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

#### 20 実施例 2 (2)

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (4 - エチルフェニル) オ

キサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ)  
酢酸・メチルエステル

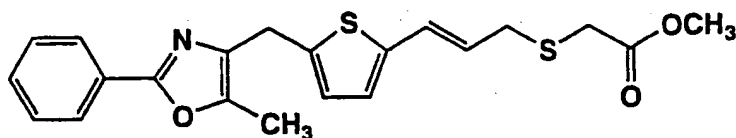


TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.68 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

#### 10 実施例 2 (3)

2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸・メチルエステル



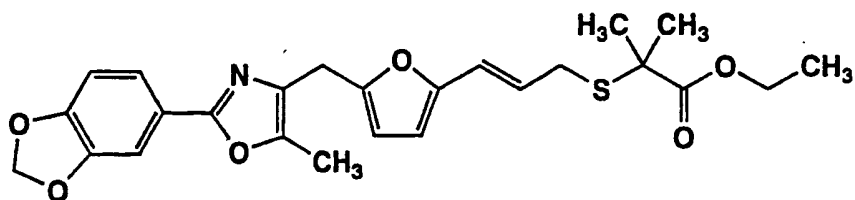
- 15 TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.01-7.97 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.54 (br.d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.85 (dt, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (br.d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

#### 20 実施例 2 (4)

2 - メチル - 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (1, 3 - ジ

オキサインダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) プロパン酸・エチルエステル



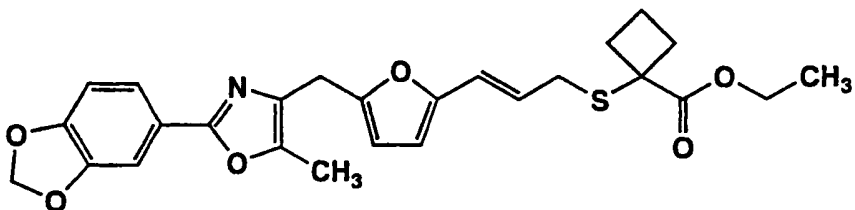
TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.52 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.03 (dt, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

## 実施例 2 (5)

1 - ( (2E) - 3 - (5 - (5-メチル-2 - (1, 3-ジオキサインダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) シクロブタンカルボン酸・エチルエステル



15

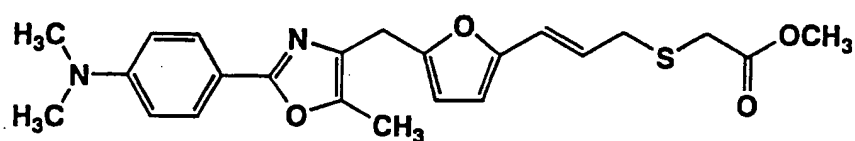
TLC : Rf 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.53 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.05 (dt, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H),

3.85 (s, 2H), 3.33 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.40-2.05 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

## 実施例 2 (6)

- 5 2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェニル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニルチオ)酢酸・メチルエステル

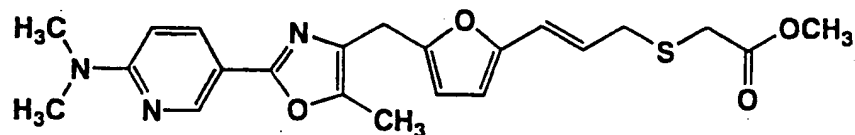


TLC :  $R_f$  0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 10 NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  7.84 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.26 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.99 (dt,  $J = 15.6, 7.2$  Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。

## 実施例 2 (7)

- 15 2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(2-ジメチルアミノピリジン-5-イル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニルチオ)酢酸・メチルエステル



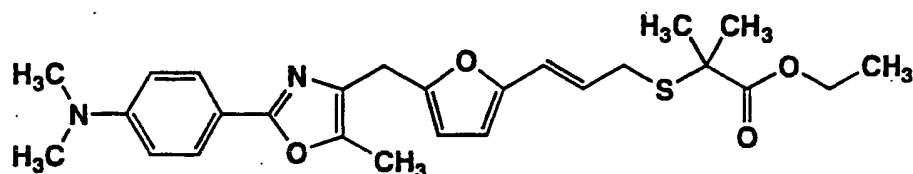
TLC :  $R_f$  0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 20 NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  8.74 (dd,  $J = 2.4, 0.8$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 9.0, 0.8$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H),

6.07 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 15.6, 8.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H),  
3.37 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.15 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)。

### 実施例 2 (8)

- 5 2-メチル-2-( (2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェニル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニルチオ)プロパン酸・エチルエステル

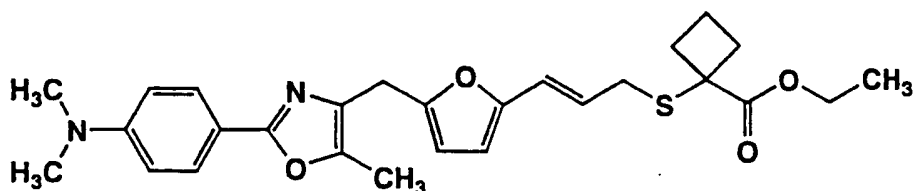


TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.84 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 6.27 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.04 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.40 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 15 実施例 2 (9)

- 1-( (2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェニル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニルチオ)シクロブタンカルボン酸・エチルエステル



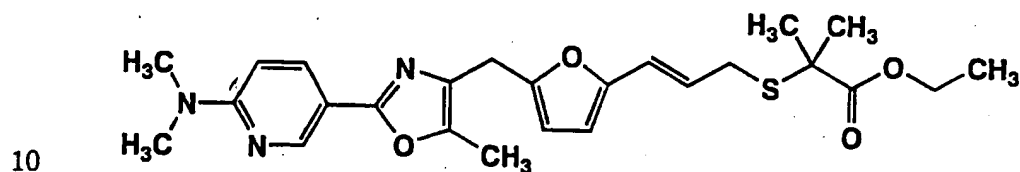
- 20 TLC : Rf 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.84 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 6.26 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 6.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

5

### 実施例 2 (10)

2-メチル-2-(2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノピリジン-5-イル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニルチオ)プロパン酸・エチルエステル



TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

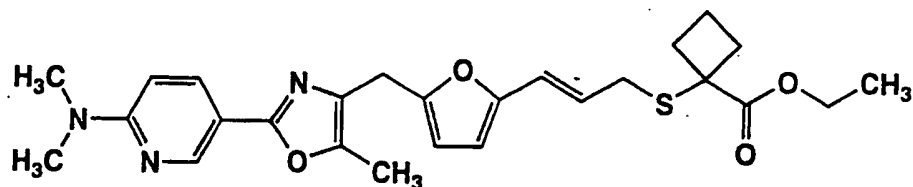
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.74 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 7.0, 0.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

15

### 実施例 2 (11)

1-(2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノピリジン-5-イル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニルチオ)シクロブタンカルボン酸・エチルエステル

20

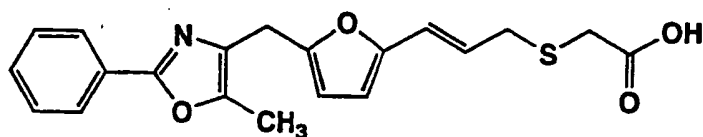


TLC : Rf 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.73 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.33 (dd, J = 7.0, 0.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 6H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.36-2.04 (m, 6H), 1.96-1.70 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 3

- 10 2 - ( ( 2 E ) - 3 - ( 5 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル ) フラン - 2 - イル ) - 2 - プロベニルチオ ) 酢酸



- 実施例 1 で製造した化合物 (1.88 g) のメタノール (49 ml) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.4 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した。
- 15 反応混合溶液に 2 N 塩酸 (7.4 ml) を加え、濃縮した。残留物をヘキサン / 酢酸エチルで結晶化し、下記物性値を有する本発明化合物 (1.28 g) を得た。

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.96-8.01 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 3H), 6.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.01 (dt, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。
- 20



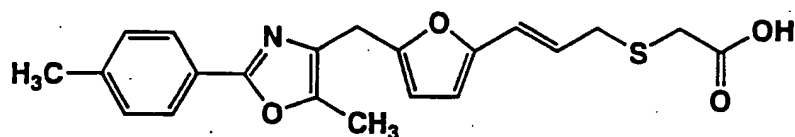
## 実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (12)

実施例 2 ~ 実施例 2 (5) で製造した化合物を、実施例 3 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

5

## 実施例 3 (1)

2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

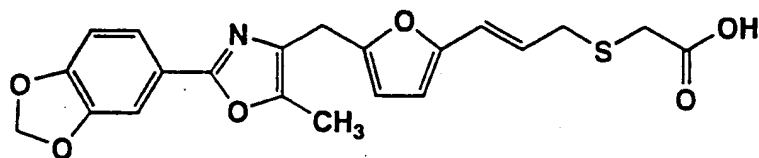
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.00 (dt, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

15

## 実施例 3 (2)

2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (1, 3 - ジオキサインダー - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸

20



TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

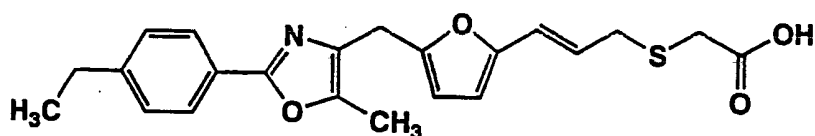
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.53 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.09-5.92 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

5

### 実施例 3 (3)

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (4 - エチルフェニル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸

10



TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

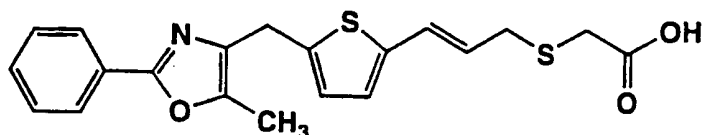
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.00 (dt, J = 16.0, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.68 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

15

### 実施例 3 (4)

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸

20

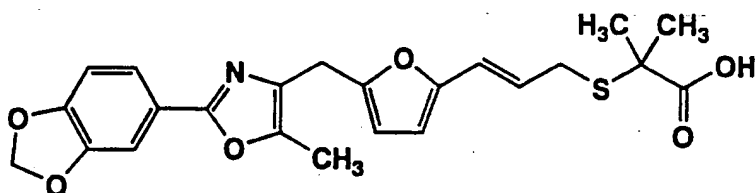


TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.00-7.97 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.74 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.52 (br.d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.84 (dt,  $J = 15.6, 7.5$  Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.35 (br.d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

### 5 実施例 3 (5)

2-メチル-2-( (2E)-3-(5-(5-メチル-2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) プロパン酸

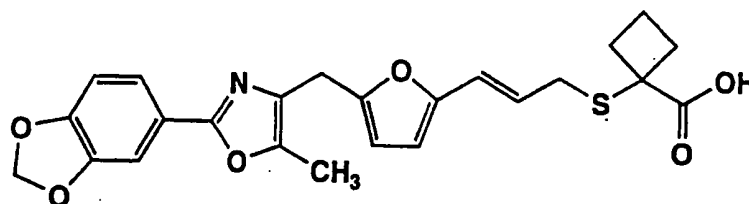


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.53 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.06 (dt,  $J = 15.5, 7.0$  Hz, 1H), 6.03 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

15

### 実施例 3 (6)

1-( (2E)-3-(5-(5-メチル-2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) シクロブタンカルボン酸

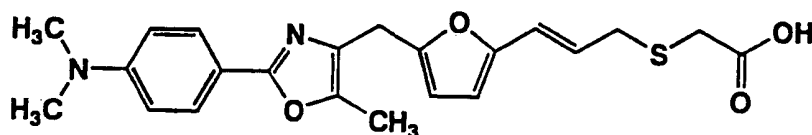


TLC : Rf 0.63 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.52 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.07 (dt, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.36 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.40-1.80 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).

### 実施例 3 (7)

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸



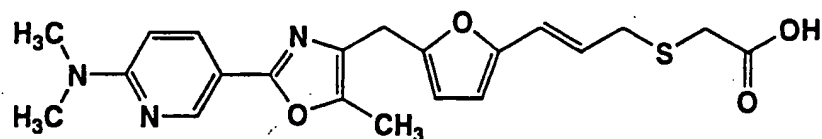
TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> with 2 drops of CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.83 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 6.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.02 (dt, J = 15.6, 7.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.29 (brs, 3H).

### 実施例 3 (8)

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (2 - ジメチルアミノピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2

ープロペニルチオ) 酢酸



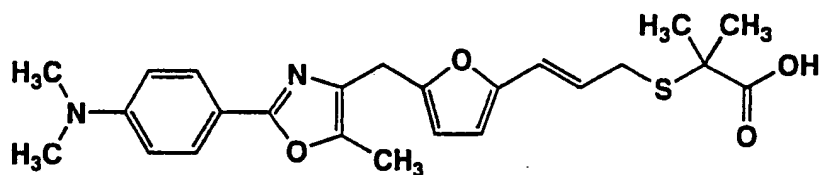
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 7 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.73 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H),

- 5 6.53 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H),  
6.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.39 (d, J = 7.2  
Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.15 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)。

### 実施例 3 (9)

- 10 2-メチル-2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチル  
ルアミノフェニル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-  
2-プロペニルチオ)プロパン酸



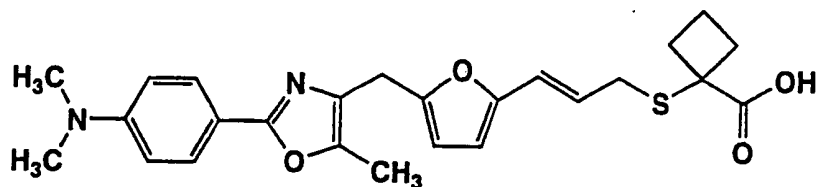
TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.84 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.08 (d,  
J = 3.0 Hz, 1H), 6.06 (dt, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H),  
3.40 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

### 実施例 3 (10)

- 20 1-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェ  
ニル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニ

ルチオ) シクロブタンカルボン酸

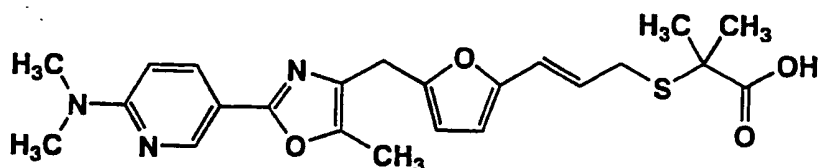


TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.24 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 6.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 1H)。

実施例 3 (11)

10 2-メチル-2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノピリジン-5-イル)オキサゾール-4-イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニルチオ)プロパン酸



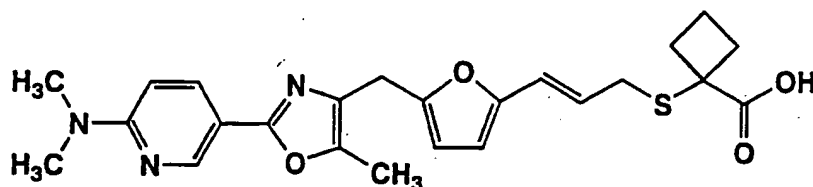
TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 7 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.15-5.98 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)。

実施例 3 (12)

20 1-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノピリ

ジン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-  
 -プロペニルチオ) シクロブタンカルボン酸

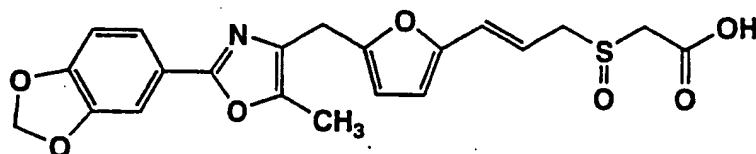


TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 7 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.17-6.00 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.36 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 6H), 2.82-2.56 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 6H), 2.02-1.77 (m, 1H).

#### 10 実施例 4

2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(1,3-ジオキサインダ  
 ン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-  
 プロペニルスルフィニル) 酢酸



- 15 実施例 3 (2) で製造した化合物 (1.0g) の THF (200ml) 溶液  
 に、-2~-3℃でオキシソ (登録商標) (891mg) の水溶液 (100  
 ml) を 30 分かけて滴下し、0℃で、10 分間攪拌した。反応溶液を氷水  
 にあけ、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ  
 ネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
 20 - (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 → 10 : 1) で精製し、下記の物

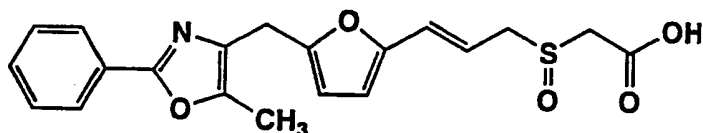
性値を有する標題化合物 (750 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 50) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.52 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.04 (dt, J = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.81 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)。

#### 実施例 4 (1)

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルスルフィニル) 酢酸



実施例 3 で製造した化合物を用いて、実施例 4 と同様の操作を行ない、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

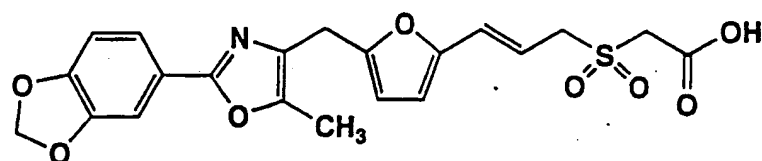
TLC : R<sub>f</sub> 0.11 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 50) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.30 (br., 1H), 7.98 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.05 (dt, J = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H)。

#### 20 実施例 5

2 - ( (2E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (1, 3 - ジオキサインダーン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルスルホニル) 酢酸





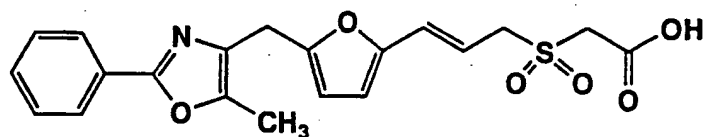
実施例 4 で製造した化合物 (503mg) の THF (10ml) 溶液に、  
 0℃でオキソン (登録商標) (864mg) の水溶液 (5ml) を加え、室  
 温で、4時間攪拌した。反応溶液を冷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、水お  
 5 よび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留  
 物をクロロホルム/メタノール (20:1) 混合溶液で洗浄し、下記の物性  
 値を有する標題化合物 (350mg) を得た。

TLC: Rf 0.61 (クロロホルム:メタノール:酢酸=50:20:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD + 10 drops of CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.49 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d,  
 10 J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.2  
 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.96-6.14 (m, 3H), 4.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.08  
 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (1)

15 2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-  
 -イルメチル)フラン-2-イル)-2-プロペニルスルホニル)酢酸



実施例 4 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の操作をして、  
 下記の物性値を有する標題化合物を得た。

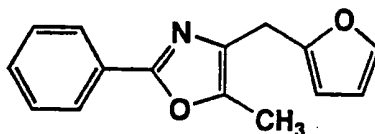
20 TLC: Rf 0.34 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:50) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.91 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 6.58 (d, J = 15.5 Hz,  
 1H), 6.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.24 (m, 2H),

3.95 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

#### 参考例 7

2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) フラン



5

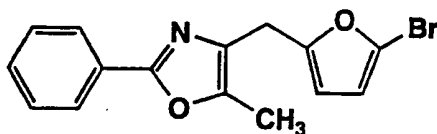
4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (8.31 g)、  
2 - (n - ブチルスタニル) フラン (15.7 g) を用いて、参考例 4 と同様の  
操作を行ない、下記の物性値を有する標題化合物 (5.27 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02-7.97 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.35-7.34 (m, 1H),  
6.32-6.30 (m, 1H), 6.12-6.10 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。

#### 参考例 8

2 - ブロモ - 5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチ  
15 ル) フラン



参考例 7 で製造した化合物 (2.0 g) のベンゼン (40 ml) 溶液に、N  
- ブロモスクシンイミド (2.8 g) および 2, 2' - アゾビスイソブチロニ  
トリル (10 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液の不溶物をろ  
20 過して除去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。

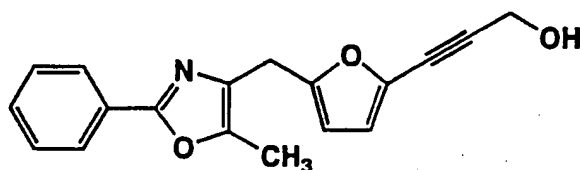
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：20）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物（267mg）を得た。

TLC：Rf 0.68（酢酸エチル：トルエン＝1：4）；

- 5 NMR（CDCl<sub>3</sub>）： $\delta$  8.01-7.96 (m, 2H), 7.45-7.40(m, 3H), 6.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (br.s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

#### 参考例 9

- 3-（5-（5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル）フラン-2-イル）-2-プロピン-1-オール



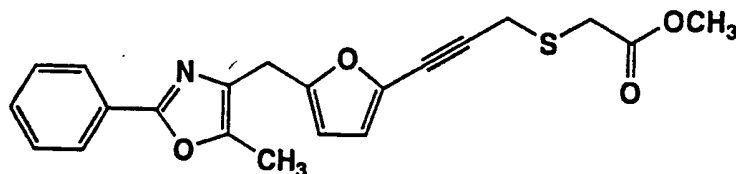
参考例 8 で製造した化合物（260mg）、プロパルギルアルコール（94 $\mu$ l）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（47mg）、臭化銅（20mg）、臭化リチウム（70mg）およびピペリジン（1ml）の混合物を、90℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温になるまで放置した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物（126mg）を得た。

TLC：Rf 0.46（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）；

- 20 NMR（CDCl<sub>3</sub>）： $\delta$  8.01-7.96 (m, 2H), 7.45-7.40(m, 3H), 6.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

#### 実施例 6

2 - (3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロピニルチオ) 酢酸・メチルエステル



参考例 9 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行ない、下記  
5 記の物性値を有する標題化合物を得た。

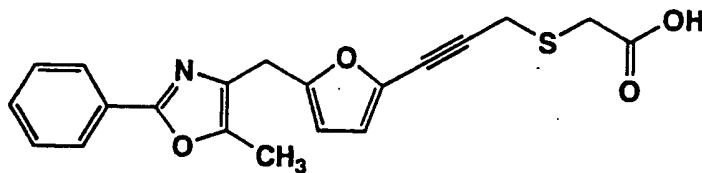
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01-7.96 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.49 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 3.88 (br.s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

10

#### 実施例 7

2 - (3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロピニルチオ) 酢酸



15 実施例 6 で製造した化合物を用いて、実施例 3 と同様の操作を行ない、下記  
記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.30-7.90 (br.s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

20

## [製剤例]

## 製剤例 1

- 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

5	・ 2 - ( ( 2 E ) - 3 - ( 5 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル ) フラン - 2 - イル ) - 2 - プロベニルチオ ) 酢酸	.....	10.0 g
	・ 線維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤)	.....	0.2 g
	10   ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	.....	0.1 g
	・ 微結晶セルロース	.....	9.7 g

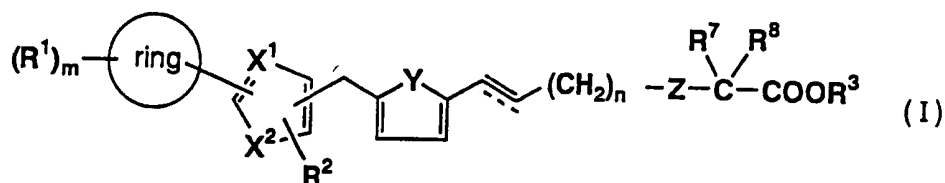
## 製剤例 2

- 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつ、アンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中、20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

15	・ 2 - ( ( 2 E ) - 3 - ( 5 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル ) フラン - 2 - イル ) - 2 - プロベニルチオ ) 酢酸	.....	2.0 g
	20   ・ マンニット	.....	5.0 g
	・ 蒸留水	.....	500 ml

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



- [式中、 $R^1$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキル基、ハロゲン原子、C 1～4アルコキシ基、C 1～4アルキルチオ基、ニトロ基、  
 5  $NR^4R^5$ 基（基中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して、C 1～4アルキル基を表わす。）、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、炭素環またはヘテロ環（炭素環およびヘテロ環は、C 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基から選ばれる基で置換されていてもよい。）を表わし、  
 10  $R^2$ は水素原子、C 1～8アルキル基、ハロゲン原子、C 1～4アルコキシ基、C 1～4アルキルチオ基、ニトロ基、 $NR^4R^5$ 基（基中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して、C 1～4アルキル基を表わす。）、シアノ基、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメチルオキシ基を表わし、  
 15  $R^3$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、  
 $X^1$ は-N-基または-CH-基を表わし、  
 $X^2$ および $Y$ はそれぞれ独立して、-O-、-S-または- $NR^6$ -基（基中、 $R^6$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、  
 $Z$ は-O-または-S(O)<sub>p</sub>-基（基中、pは0、1または2を表わす。）を表わし、  
 20  $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わすか、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、C 3～7シクロアルキレン基を表わし、



は炭素環またはヘテロ環を表わし、



は二重結合または三重結合を表わし、

- 5 mおよびnはそれぞれ独立して、1～3を表わす。]

で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

2.  $X^1$ が-N-基であり、 $X^2$ が-O-または-S-基である請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、また  
10 はそれらの水和物。

3. Yが-O-、-S-基である請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

- 15 4.



が二重結合である請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

- 20 5.  $X^1$ が-N-基であり、 $X^2$ が-O-基であり、Yが-O-基であり、



が二重結合である請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

6. 化合物が、

- (1) 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸・メチルエステル、
- 5 (2) 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸・メチルエステル、
- (3) 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (1, 3 - ジオキサインダン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸・メチルエステル、
- 10 (4) 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (4 - エチルフェニル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸・メチルエステル、
- (5) 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸・メチルエステル、
- 15 (6) 2 - メチル - 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (1, 3 - ジオキサインダン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) プロパン酸・エチルエステル、
- 20 (7) 1 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (1, 3 - ジオキサインダン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) シクロブタンカルボン酸・エチルエステル、
- (8) 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) オキサゾール - 4 - イルメチル) フラン - 2 - イル) - 2 - プロベニルチオ) 酢酸・メチルエステル、
- 25 (9) 2 - ( (2 E) - 3 - (5 - (5 - メチル - 2 - (2 - ジメチルアミ



- ノピリジン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) 酢酸・メチルエステル、
- (10) 2-メチル-2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェニル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) プロパン酸・エチルエステル
- (11) 1-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェニル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) シクロブタンカルボン酸・エチルエステル
- (12) 2-メチル-2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノピリジン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) プロパン酸・エチルエステル
- (13) 1-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノピリジン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) シクロブタンカルボン酸・エチルエステル
- (14) 2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) 酢酸、
- (15) 2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-メチルフェニル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) 酢酸、
- (16) 2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) 酢酸、
- (17) 2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-(4-エチルフェニル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) 酢酸、
- (18) 2-((2E)-3-(5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロベニルチオ) 酢酸、

- ル-4-イルメチル) チオフェン-2-イル) -2-プロペニルチオ) 酢酸、
- (19) 2-メチル-2-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(1, 3-ジオキサインダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) プロパン酸、
- 5 (20) 1-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(1, 3-ジオキサインダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) シクロブタンカルボン酸、
- (21) 2-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェニル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) 酢酸、
- 10 (22) 2-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(2-ジメチルアミノピリジン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) 酢酸、
- (23) 2-メチル-2-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェニル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) プロパン酸、
- 15 (24) 1-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノフェニル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) シクロブタンカルボン酸、
- 20 (25) 2-メチル-2-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノピリジン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) プロパン酸、
- (26) 1-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(4-ジメチルアミノピリジン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルチオ) シクロブタンカルボン酸、
- 25 (27) 2-( (2E) -3-(5-(5-メチル-2-(1, 3-ジオキサ

インダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル)  
-2-プロペニルスルフィニル) 酢酸、

(28) 2-( (2E)-3-(5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルスルフィニル)

5 酢酸、

(29) 2-( (2E)-3-(5-(5-メチル-2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル) オキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル)  
-2-プロペニルスルホニル) 酢酸、

(30) 2-( (2E)-3-(5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロペニルスルホニル) 酢酸、

10 酢酸、

(31) 2-(3-(5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロピニルチオ) 酢酸・メチルエステル、または

15 (32) 2-(3-(5-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル) フラン-2-イル) -2-プロピニルチオ) 酢酸、

またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲第1項記載の化合物。

20 7. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

8. 制御作用が $\alpha$ 型アゴニストおよび/または $\gamma$ 型アゴニストである請求  
25 の範囲第7項記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

9. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、
- 5 過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤。

## 配列表

## Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Carboxylic acid derivatives and medicines containing the same as the active ingredient

<130> ONF-3072PCT

<150> JP 10-294353

<151> 1998-10-16

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

lccgacggagt acgtgccctcc gccgacggagt acgtgccctcc gccgacggagt acgtgccctcc 60  
gccgacggagt acgtgccctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1

5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04868

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D413/06, 14, 417/06, 14, A61K31/42, 425, 44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D413/06, 14, 417/06, 14, A61K31/42, 425, 44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/31907, A (GLAXO GROUP LIMITED), 4 September, 1997 (04. 09. 97), Claims & CA, 2247443, A & AU, 9720935, A & EP, 888317, A1 & CN, 1218460, A & NO, 9803940, A	1-9
P, A	WO, 99/12534, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 March, 1999 (18. 03. 99), Claims & AU, 9889966, A1	1-9
P, A	WO, 99/11255, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 March, 1999 (11. 03. 99), Claims & AU, 9887502, A1	1-9
P, A	WO, 99/07357, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 February, 1999 (18. 02. 99), Claims & AU, 9885595, A1	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
28 September, 1999 (28. 09. 99)Date of mailing of the international search report  
12 October, 1999 (12. 10. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/04868

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C07D413/06, 14, 417/06, 14, A61K31/42, 425, 44

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C07D413/06, 14, 417/06, 14, A61K31/42, 425, 44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/31907, A (GLAXO GROUP LIMITED), 4. 9 月. 1997 (04. 09. 97), 請求の範囲 & CA, 2247443, A&AU, 9720935, A& EP, 888317, A1&CN, 1218460, A& NO, 9803940, A	1-9
P, A	WO, 99/12534, A (小野薬品工業株式会社), 18. 3 月. 1999 (18. 03. 99), 請求の範囲 & AU, 9889966, A1	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 09. 99

国際調査報告の発送日

12.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO, 99/11255, A1 (小野薬品工業株式会社), 11. 3月. 1999 (11. 03. 99), 請求の範囲 & AU, 9887502, A1	1-9
P, A	WO, 99/07357, A1 (小野薬品工業株式会社), 18. 2月. 1999 (18. 02. 99), 請求の範囲 & AU, 9885595, A1	1-9

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**